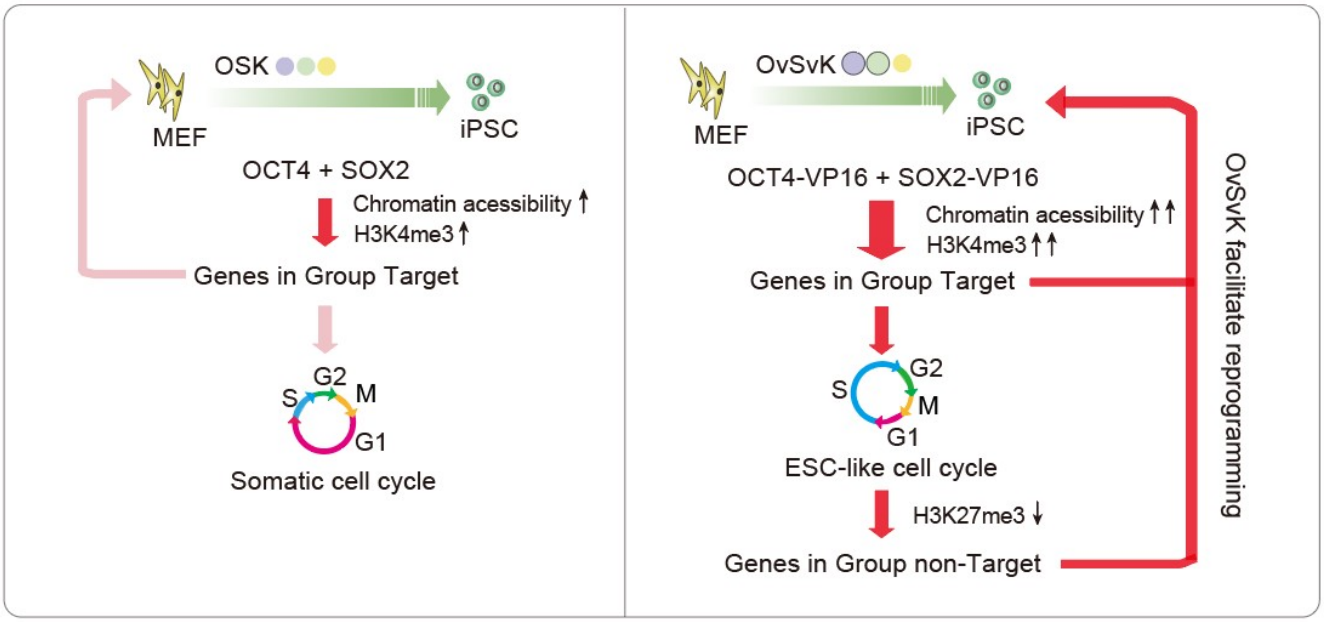
细胞周期调控表观修饰促细胞命运转变机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/33855.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

细胞周期调控表观修饰促细胞命运转变机制获揭示。近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员郑辉团队联合西湖大学教授裴端卿团队，研究揭示了通过调控细胞周期影响表观遗传修饰、进而促进体细胞重编程为诱导多能干细胞的新机制，为深入理解细胞命运转变提供了新思路。相关成果发表于《先进科学》（Advanced Science）。



OvSvK促进重编程机制示意图。研究团队供图

?

该研究在国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目的资助下，首先通过将转录激活域VP16（源自疱疹病毒）融合到两个关键转录因子OCT4和SOX2上，构建出增强型因子组合OvSvK。结果发现，相对于经典转录因子组合OSK，OvSvK新组合在重编程第4天就能诱导出具有生殖系嵌合能力的诱导多能干细胞，重编程速度远超传统方法。紧接着单细胞测序和实验表明，OvSvK能够显著调控细胞周期结构改变——缩短DNA合成前期（G1期）、延长DNA合成期（S期），从而快速建立与胚胎干细胞类似的周期模式。

通过siRNA文库对细胞周期基因的筛选，研究团队获得在OSK体系过表达细胞周期蛋白E1基因（

Ccne1）同时敲降G1/S-特异性周期蛋白-D1（Ccnd1）和多重肿瘤抑制基因（Cdkn2a）的因子组合（CCC）。该组合同样可影响细胞周期结构、加速重编程，进一步确认了细胞周期调控在重编程过程中扮演重要角色。

随后，研究比较分析OSK和OvSvK体系中基因表达、染色质开放水平、以及组蛋白甲基化、乙酰化等表观遗传修饰的异同。发现在OvSvK中高表达、但并不是被OS直接调控的下游基因具有较低的H3K27me3（组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化）修饰水平。有趣的是，这些基因的表达和表观修饰水平在CCC体系中具有相似现象，暗示细胞周期结构改变影响表观修饰在子代细胞的遗传。

已有研究表明，染色质在复制之后，新合成染色质上的表观遗传修饰（如DNA甲基化、组蛋白修饰等）需要经历S期和G2期到M期的转变后、在子代细胞G1中逐渐恢复。但是这种表观遗传修饰的延迟恢复对细胞命运的调控尚未有报道。

该研究结合荧光泛素化细胞周期指示系统以及图像识别等方法，分析重编程中处于不同细胞周期细胞的表观遗传修饰水平，揭示OvSvK的G1期缩短阻碍H3K27me3恢复，进而促进基因表达水平的提高。

该研究阐明了OvSvK快速重编程机制，一方面融合VP16促进OS直接下游基因的表达；另一方面通过改变细胞周期结构、影响组蛋白H3K27me3对非OS直接下游基因表达的调控。该研究为理解细胞周期影响表观遗传修饰，进而促进细胞命运转变提供了新视角，也为深入理解重编程机制提供了理论支持。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：https://doi.org/10.1002/advs.202415528

作者：郑辉等 来源：《先进科学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发